

00766.000058

PATENT APPLICATION



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:)	
TAKESHI IWATA, ET AL.)	Examiner: Not Yet Assigned
Application No.: Not Yet Assigned)	Group Art Unit: Not Yet Assigned
Filed: Currently herewith)	
For: PROCESS FOR PRODUCING)	
ISOPULEGOL)	January 14, 2002

Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

CLAIM TO PRIORITY

Sir:

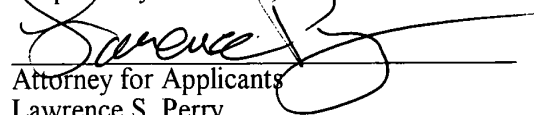
Applicants hereby claim priority under the International Convention and all rights to which they are entitled under 35 U.S.C. § 119 based upon the following Japanese Priority Application:

No. 2001-010527 filed January 18, 2001.

A certified copy of the priority document is enclosed.

Applicants' undersigned attorney may be reached in our New York office by telephone at (212) 218-2100. All correspondence should continue to be directed to our address given below.

Respectfully submitted,



Attorney for Applicants
Lawrence S. Perry
Registration No. 31,865

FITZPATRICK, CELLA, HARPER & SCINTO
30 Rockefeller Plaza
New York, New York 10112-3801
Facsimile: (212) 218-2200

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

JC997 U.S. PTO
10/045157
01/15/02

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2001年 1月18日

出 願 番 号

Application Number:

特願2001-010527

出 願 人

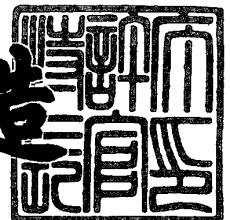
Applicant(s):

高砂香料工業株式会社

2001年11月 2日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3097065

【書類名】 特許願

【整理番号】 P01349

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C 35/00
B01J 21/00

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高砂香料工業株式会社 総合研究所内

 【氏名】 岩田 武史

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高砂香料工業株式会社 総合研究所内

 【氏名】 桶田 善樹

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高砂香料工業株式会社 総合研究所内

 【氏名】 堀 容嗣

【特許出願人】

 【識別番号】 000169466

 【氏名又は名称】 高砂香料工業株式会社

 【代表者】 新村 嘉也

【代理人】

 【識別番号】 100076761

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 渡辺 一雄

 【電話番号】 03-5255-9650

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 011198

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9601367

【プルーフの要否】 要

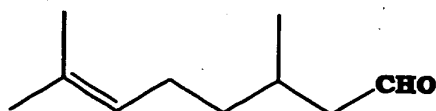
【書類名】 明細書

【発明の名称】 イソプレゴールの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の化学式(2)

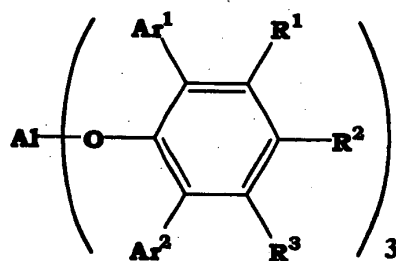
【化1】



(2)

で表されるシトロネラルを、下記の一般式(3)

【化2】

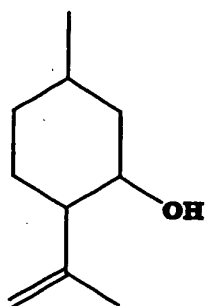


(3)

(式中、Alは、アルミニウム原子を示し；Ar¹及びAr²は、置換基を有していても良いアリール基、ヘテロアリール基を示し；R¹、R²及びR³は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至8のアルキル基、炭素数1乃至8のアルコキシ基、置換基を有していても良いアリール基、炭素数1乃至4のジアルキルアミノ基、ニトロ基を示す。)

で表されるトリス(2, 6-ジアリールフェノキシ)アルミニウム触媒の存在下に、選択的に閉環させることを特徴とする下記の化学式(1)

【化3】

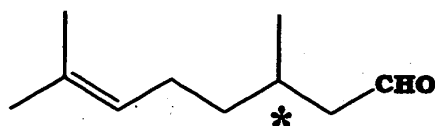


(1)

で表されるイソプレゴールの製造方法。

【請求項2】 下記の化学式(5)

【化4】

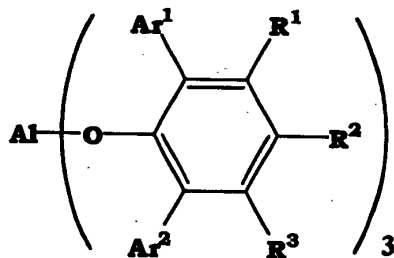


(5)

(式中、*印は、不斉炭素原子を示す。)

で表される光学活性シトロネラルを、下記一般式(3)

【化5】



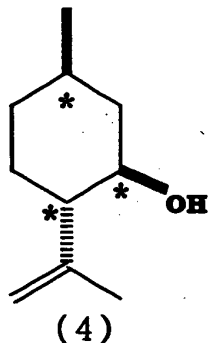
(3)

(式中、Al、Ar¹、Ar²、R¹、R²及びR³は、前記と同じ意味を示す。)

で表されるトリス(2, 6-ジアリールフェノキシ)アルミニウム触媒の存在下

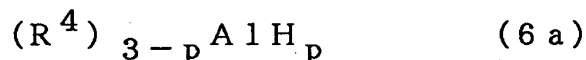
、選択的に閉環させることを特徴とする下記の化学式(4)

【化6】



(式中、*印は、不斉炭素原子を示す。)で表される光学活性イソプレゴールの製造方法。

【請求項3】 前記のトリス(2, 6-ジアリールフェノキシ)アルミニウム触媒が、下記一般式(6a)



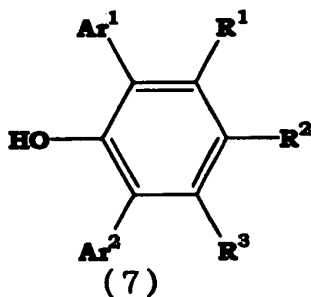
(式中、Alは、アルミニウム原子を示し； R^4 は、炭素数1乃至4のアルキル基を示し；pは、0～2の整数を示す。)

で表されるアルキルアルミニウム化合物、下記一般式(6b)



(式中、Mは、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子を示し；Alは、アルミニウム原子を示す。)で表される金属アルミニウム水素化物から選ばれる1種と、下記一般式(7)

【化7】



(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記と同じ意味を示す。)

で表される2, 6-ジアリールフェノール類を、不活性溶媒中で反応させて得ら

れる反応生成物である請求項1～2に記載のイソプレゴールの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、香料等の素材として有用であり、メントールの重要な合成前駆体であるイソプレゴールの製造方法に関するものである。

【0002】

【従来技術】

従来より、メントール、特に1-メントールは、清涼感のある香料として非常に重要でその用途は多岐にわたっている。メントールの合成法についてはd1-メントールを光学分割によって得る方法と、不斉合成法によって得る方法が知られている（合成香料、印藤元一著、化学工業日報社、106～114頁）。不斉合成法による1-メントールの製造工程においては、前駆体である1-イソプレゴールを水素化して1-メントールが得られるが、この1-イソプレゴールを合成するためには、d-シトロネラルの選択的閉環反応が重要な工程である。

d-シトロネラルの選択的閉環反応については、特開昭53-116348号公報、Nakatani and Kawashima, Synthesis, P147 (1978)に開示されている方法、すなわち、臭化亜鉛を触媒とした1-イソプレゴールの製造がすでに行われている。このときの、1-イソプレゴールと他の異性体との比率は94/6である。

【0003】

他に、 Me_2AlCl (Michael, K. and Snider, B. B., J. Am. Chem. Soc. 102, pp 7951-7953 (1980))、 $\text{Zn}(\text{binaphthol})$ (Sakane, S. et al., Tetrahedron Lett. Vol. 26, No. 45, pp 5535-5538 (1985))、 $\text{RhCl}(\text{PPh})_3$ (Funakoshi, K. et al. Chem. Pharm. Bull. Vol. 37, No. 8, pp 1990-1994 (1989))、シリカゲルやアルミナに酸類を担持した触媒 (Kropp, P. J., J. Org. Chem., Vol. 60, pp 4146-4152, (1995))、 $\text{Zn}/\text{trimethylsilyl chloride}$ (Marty, M. et al., Tetrahedron, Vol. 52, No. 13, pp 4645-4658 (1996))、 SmI_2 (Sarkar, T. K. and Nandy, S. K., Tetrahedron Lett., Vol. 37, No. 29, pp 5195-5198 (1996))

、 $\text{Sc}(\text{trifluoromethanesulfonate})_3$ (Aggarwal, V. K. et al., *Tetrahedron Lett.*, Vol. 39, pp 1997-2000 (1998)、国際公開第 99/32422 号明細書)、 $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{salen})(\text{NO})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (Ellis, W. W. et al., *Chem. Commun.*, pp1311-1312 (1998))、 S-ZrO_2 (Yadav, G. D. and Nair, J. J., *Chem. Commun.*, pp 2369-2370, (1998))、固体触媒 (特開平 11-267524 号公報) 等が報告されているが、イソプレゴールの選択性においてはすでに工業化されている臭化亜鉛よりも良いものはなかった。

【0004】

$\text{Sc}(\text{trifluoromethanesulfonate})_3$ を触媒として用いた場合には、臭化亜鉛と同等の選択性が得られているが、 -78°C と極低温での値であり室温では 1-イソプレゴールの選択性は 80% と低下し、工業化は困難であった。

【0005】

また、本反応の触媒であるトリス (2, 6-ジアリールフェノキシ) アルミニウムは、重合用の触媒 (特開平 11-335432 号公報)、アルドール縮合の触媒 (Yamamoto, H. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 116, pp 4131-4132 (1994); Yamamoto, H. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 122, pp 7847-7848 (2000)) として、報告されている。しかしながら、閉環反応の触媒として使用に関して報告されたことはなく、ましてやイソプレゴールの合成用の触媒としての報告はないし、知られてもいない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、シトロネラルの高選択的閉環反応によってイソプレゴールを得る方法、特に、1-メントールの重要な合成前駆体であり、なおかつ香料等の素材として有用である純度の高い 1-イソプレゴールを、簡単な操作で、安全で且つ高収率で得ることができる製造方法を提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、特殊な触媒を用いることにより、シトロネラルが閉環し、イソプレゴール、イソイソプレ

ゴール、ネオイソプレゴール、ネオイソイソプレゴールの4種の異性体の内、イソプレゴールが異性体比98%以上の高選択率で、高収率で得られることを見だし、本発明を完成するに到った。

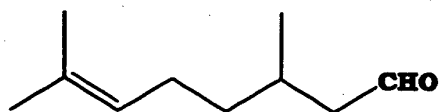
【0008】

すなわち、本発明は以下の各発明を包含する。

1. 下記の化学式(2)

【0009】

【化8】



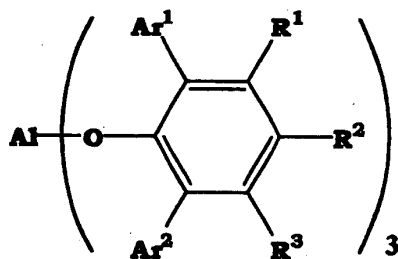
(2)

【0010】

で表されるシトロネラルを下記の一般式(3)

【0011】

【化9】



(3)

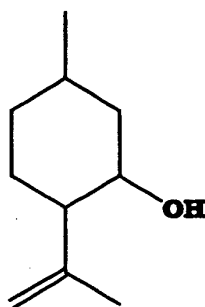
【0012】

(式中、Alは、アルミニウム原子を示し；Ar¹及びAr²は、置換基を有していても良いアリール基、ヘテロアリール基を示し；R¹、R²及びR³は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至8のアルキル基、炭素数1乃至8のアルコキシ基、置換基を有していても良いアリール基、炭素数1乃至4のジアルキルアミノ基、ニトロ基を示す。)で表されるトリス(2, 6-ジアリールフェノキシ

）アルミニウム触媒の存在下に、選択的に閉環させることを特徴とする下記の化学式（1）

【0013】

【化10】



(1)

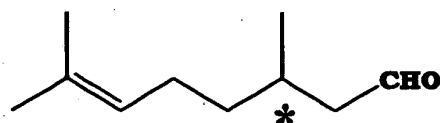
【0014】

で表されるイソプレゴールの製造方法。

2. 下記の化学式（5）

【0015】

【化11】



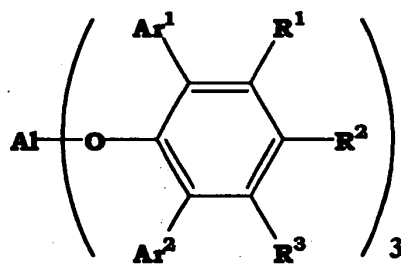
(5)

【0016】

（式中、*印は、不斉炭素原子を示す。）で表される光学活性シトロネラルを下記一般式（3）

【0017】

【化12】



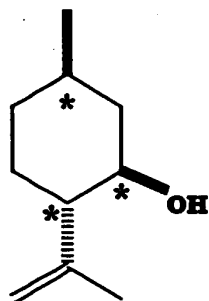
(3)

【0018】

(式中、Al、Ar¹、Ar²、R¹、R²及びR³は、前記と同じ意味を示す。)で表されるトリス(2, 6-ジアリールフェノキシ)アルミニウム触媒の存在下、選択的に閉環させることを特徴とする下記の化学式(4)

【0019】

【化13】

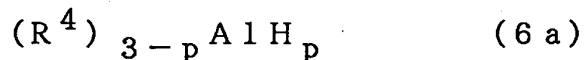


(4)

【0020】

(式中、*印は、不斉炭素原子を示す。)で表される光学活性イソプレゴールの製造方法。

3. 前記の触媒が、下記一般式(6a)



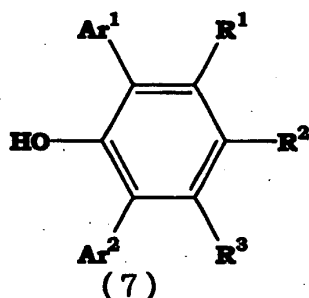
(式中、Alは、アルミニウム原子を示し；R⁴は、炭素数1乃至4のアルキル基を示し；pは、0～2の整数を示す。)で表されるアルキルアルミニウム化合物、下記一般式(6b)



(式中、Mは、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子を示し；Alは、アルミニウム原子を示す。) で表される金属アルミニウム水素化物から選ばれる1種と、下記一般式(7)

【0021】

【化14】



【0022】

(式中、Ar¹、Ar²、R¹、R²及びR³は、前記と同じ意味を示す。) で表される2, 6-ジアリールフェノール類を、不活性溶媒中で反応させて得られる反応生成物である前記第1～2項に記載のイソプレゴールの製造方法。

【0023】

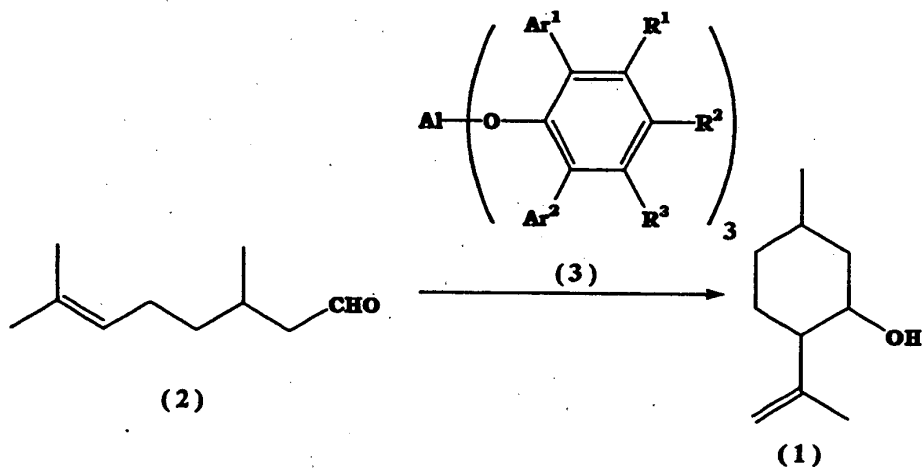
【発明の実施の形態】

以下、本発明のイソプレゴールの製造方法について更に詳細に説明する。

本発明のイソプレゴールの製造方法は次に示す反応により行われる。

【0024】

【化15】



【0025】

(式中、 $A1$ 、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記と同じ意味を示す。)

【0026】

即ち、シトロネラル(2)をトリス(2, 6-ジアリールフェノキシ)アルミニウム触媒(3)の存在下、選択的に閉環させることにより、イソプレゴール(1)が形成される。

原料化合物であるシトロネラル(2)又は(5)は市販品をそのまま用いることができる。

【0027】

トリス(2, 6-ジアリールフェノキシ)アルミニウム触媒(3)の調整に用いる前記アルキルアルミニウム化合物(6a)において、 R^4 は、炭素数1乃至4のアルキル基を示し； p は、0～2の整数を示す。

R^4 の具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基などの炭素数1乃至4のアルキル基等を挙げるができる。

【0028】

アルキルアルミニウム化合物(6a)の具体例としては、トリメチルアルミニウム、トリエチルアルミニウム、トリプロピルアルミニウム、トリブチルアルミニウム、ジメチルアルミニウムヒドライド、ジエチルアルミニウムヒドライド、ジプロピルアルミニウムヒドライド、ジブチルアルミニウムヒドライド、メチルアルミニウムジヒドライド、エチルアルミニウムジヒドライド、プロピルアルミニウムジヒドライド、ブチルアルミニウムジヒドライド等を挙げるができる。

【0029】

また、前記金属アルミニウム水素化物(6b)において、 M は、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子を示す。

金属アルミニウム水素化物(6b)の具体例としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化ナトリウムアルミニウム、水素化カリウムアルミニウム等を挙げ

ることができる。

【0030】

また、トリス(2, 6-ジアリールフェノキシ)アルミニウム化合物(3)の調整に用いる前記2, 6-ジアリールフェノール類(7)において、 Ar^1 及び Ar^2 は、それぞれ独立して、置換基を有していても良いアリール基、ヘテロアリール基を示し； R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至8のアルキル基、炭素数1乃至8のアルコキシ基、置換基を有していても良いアリール基、炭素数1乃至4のジアルキルアミノ基、ニトロ基を示す。

【0031】

Ar^1 及び Ar^2 の具体例としては、置換基を有していても良いフェニル基(置換基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などの炭素数1乃至4のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基などの炭素数1乃至4のアルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが例示される。)；置換基を有していてもよいナフチル基(置換基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などの炭素数1乃至4のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基などの炭素数1乃至4のアルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが例示される。)；フリル基、チエニル基、ピロニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、イソインドリル基、カルバゾリル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル、ピラジル基などのヘテロアリール基、等を挙げることができる。

【0032】

R^1 、 R^2 及び R^3 の具体例としては、水素原子；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イ

ソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基などの炭素数1乃至8のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペントキシ基、ヘキソキシ基、ヘプトキシ基、オキトキシ基などの炭素数1乃至8のアルコキシ基；置換基を有していても良いフェニル基（置換基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などの炭素数1乃至4のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基などの炭素数1乃至4のアルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが例示される。）；置換基を有していてもよいナフチル基（置換基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などの炭素数1乃至4のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基などの炭素数1乃至4のアルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが例示される。）；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基などの炭素数1乃至4のジアルキルアミノ基；ニトロ基、等を挙げることができる。

【0033】

本発明に使用されるトリス（2，6-ジアリールフェノキシ）アルミニウム触媒（3）は、例えば、Yamamoto, H. et al., J. Am. Chem. Soc., Vol. 116, pp 4131-4132 (1994)に示されている方法により容易に合成できる。

【0034】

トリス（2，6-ジアリールフェノキシ）アルミニウム触媒（3）の調整法としては、例えば、炭化水素（ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）又はエーテル（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドフランなど）等の不活性有機溶媒中で、アルキルアルミニウム化合物（6a）

、金属アルミニウム水素化物(6b)から選ばれる少なくとも1種と約3倍モル程度の2, 6-ジアリールフェノール類(7)とを、約0~50℃程度で約30分間程度反応させることにより容易に合成できる。

【0035】

トリス(2, 6-ジアリールフェノキシ)アルミニウム触媒(3)において、 Ar^1 及び Ar^2 は、それぞれ独立して、置換基を有していても良いアリール基、ヘテロアリール基を示し； R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至8のアルキル基、炭素数1乃至8のアルコキシ基、置換基を有していても良いアリール基、炭素数1乃至4のジアルキルアミノ基、ニトロ基を示す。

Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 及び R^3 の具体例としては、前記したものと同一ものを挙げることができる。

【0036】

本発明の前記一般式(3)で表されるトリス(2, 6-ジアリールフェノキシ)アルミニウム触媒の好ましい具体例としては、以下の表1~3に示す化合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。表1~3中で使用する略記号はそれぞれ以下の意味を示すが、本明細書における以降の記載の各化合物で用いられている略記号についても同様な意味を示す。なお、数字はフェニル基における置換位置を示す(例えば、4-Me-Phはフェニル基の4位に置換するメチル基、3, 4-F-Phはフェニル基の3位及び4位に各々置換するフッ素原子を意味する。)

【0037】

H	水素原子
Ph	フェニル基
Me	メチル基
Xy	キシリル基
iPr	イソプロピル基
tBu	tert-ブチル基
Np	ナフチル基

F	フッ素原子
Cl	塩素原子
MeO	メトキシ基
Fulyl	フリル基
ThioPh	チオフェニル基
Py	ピリジニル基
Cy	シクロヘキシル基
Me ₂ N	ジメチルアミノ基
benzene	ベンゼン環と縮合してナフチル基を形成することを意味する。

【0038】

【表1】

一般式(3)

例示化合物	Ar ¹	Ar ²	R ¹	R ²	R ³
1	Ph	Ph	H	H	H
2	4-Me-Ph	4-Me-Ph	H	H	H
3	3-Me-Ph	3-Me-Ph	H	H	H
4	2-Me-Ph	2-Me-Ph	H	H	H
5	2,4-Xy	2,4-Xy	H	H	H
6	2-iPr-Ph	2-iPr-Ph	H	H	H
7	4-tBu-Ph	4-tBu-Ph	H	H	H
8	4-Ph-Ph	4-Ph-Ph	H	H	H
9	4-Np-Ph	4-Np-Ph	H	H	H
10	4-F-Ph	4-F-Ph	H	H	H
11	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	H	H
12	3,4-F-Ph	3,4-F-Ph	H	H	H
13	3,4,5-F-Ph	3,4,5-F-Ph	H	H	H
14	4-MeO-Ph	4-MeO-Ph	H	H	H
15	α -Np	α -Np	H	H	H
16	β -Np	β -Np	H	H	H
17	Furyl	Furyl	H	H	H
18	2-ThioPh	2-ThioPh	H	H	H
19	3-ThioPh	3-ThioPh	H	H	H
20	4-ThioPh	4-ThioPh	H	H	H

【0039】

【表2】

一般式(3)

例示化合物	Ar ¹	Ar ²	R ¹	R ²	R ³
21	2-Py	2-Py	H	H	H
22	3-Py	3-Py	H	H	H
23	4-Py	4-Py	H	H	H
24	Ph	Ph	H	Me	H
25	Ph	Ph	H	tBu	H
26	Ph	Ph	H	Ph	H
27	Ph	Ph	H	Np	H
28	Ph	Ph	H	F	H
29	Ph	Ph	H	Cl	H
30	Ph	Ph	H	MeO	H
31	Ph	Ph	H	Me ₂ N	H
32	Ph	Ph	H	NO ₂	H
33	Ph	Ph	H	Cy	H
34	Ph	Ph	Me	H	Me
35	Ph	Ph	Ph	H	Ph
36	2-Me-Ph	2-MePh	Me	H	Me
37	2-iPr-Ph	2-iPr-Ph	Me	H	Me
38	α -Np	α -Np	Me	H	Me
39	Ph	4-Me-Ph	H	H	H
40	Ph	4-Me-Ph	H	Me	H

【0040】

【表 3】

一般式 (3)

例示化合物	Ar ¹	Ar ²	R ¹	R ²	R ³
4 1	Ph	Xy	H	H	H
4 2	Ph	Ph	H	Me	H
4 3	Ph	4-Cl-Ph	H	H	H
4 4	Ph	4-Cl-Ph	H	Me	H
4 5	Ph	α -Np	H	H	H
4 6	Ph	α -Np	H	Me	H
4 7	Ph	α -Np	benzene		H
4 8	4-F-Ph	α -Np	benzene		H

【0041】

より好ましいトリス (2, 6-ジアリールフェノキシ) アルミニウム触媒 (3) としては、トリス (2, 6-ジフェニルフェノキシ) アルミニウム (例示化合物 1)、トリス [2, 6-ジ (4-フロロフェニル) フェノキシ] アルミニウム (例示化合物 10)、トリス [2, 6-ジ (3, 4-ジフロロフェニル) フェノキシ] アルミニウム (例示化合物 12)、トリス [2, 6-ジ (3, 4, 5-トリフロロフェニル) フェノキシ] アルミニウム (例示化合物 13)、トリス (2, 6-ジフェニル-4-メチルフェノキシ) アルミニウム (例示化合物 25)、トリス (2, 6-ジフェニル-3, 5-ジメチルフェノキシ) アルミニウム (例示化合物 34)、トリス [2, 6-ジ (2-メチルフェニル) -3, 5-ジメチルフェノキシ] アルミニウム (例示化合物 36)、トリス [2, 6-ジ (2-イソプロピルフェニル) -3, 5-ジメチルフェノキシ] アルミニウム (例示化合物 37)、トリス [2, 6-ジ (α -ナフチル) -3, 5-ジメチルフェノキシ] アルミニウム (例示化合物 38)、トリス (3-フェニル-1, 1'-ビナフチル-2-オキシ) アルミニウム (例示化合物 47)、トリス [3- (4-フロロフェニル) -1, 1'-ビナフチル-2-オキシ] アルミニウム (例示化合物 48) などを挙げることができる。

【0042】

本発明の閉環反応に使用されるトリス（2，6-ジアリールフェノキシ）アルミニウム触媒（3）の量は、シトロネラル（2）又は（5）に対して約0.05～5モル%程度、好ましくは、約0.1～1モル%程度の範囲で使用される。

【0043】

本反応において用いられる触媒は、a) 予め、反応系中においてアルミニウム化合物（6）（アルキルアルミニウム化合物（6a）、金属アルミニウム水素化物（6b）から選ばれる少なくとも1種）と2，6-ジアリールフェノール類（7）とを混合して触媒を調製した後、シトロネラルを仕込む方法、b) 予め、アルミニウム化合物（6）と2，6-ジアリールフェノール類（7）とを混合して調製した触媒を、閉環反応時に、シトロネラルとそれぞれ単独に仕込む方法；の何れかの方法によっても同等の結果が得られる。

【0044】

閉環反応の温度は、約-60～100℃の範囲、好ましくは約-30～50℃の範囲、より好ましくは約-15～20℃の範囲が採用され、前記の温度を保ちながら約0.25～30時間、好ましくは約0.5～20時間反応させることによって、イソプレゴール（1）又は（4）を円滑に製造することができる。

【0045】

本発明における反応は、無溶媒条件下、または、不活性溶媒存在下で行うことができる。

使用される溶媒としては、本反応を著しく阻害しない溶媒であればよく、特に限定するものではないが、ヘキサン、ヘプタン、オクタン等の脂肪族炭化水素系有機溶媒；シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等の脂環式炭化水素系有機溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系有機溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジオキソランなどのエーテル系有機溶媒等を挙げることができる。これらのうちより好ましくは、トルエン、ヘプタン等の有機溶媒である。これら溶媒は、予め脱水処理したものを使用することが好ましい。

【0046】

また、これら溶媒の使用量は、シトロネラルに対して約0～20倍量、好ま

しくは0.5～7倍量の範囲である。

【0047】

閉環反応は、窒素ガスまたはアルゴンガスなどのような不活性ガス雰囲気下で行うことが、閉環反応の円滑な進行のために好ましい。

【0048】

反応の終了後は、通常の後処理を行うことができる。また、イソプレゴール（1）又は（4）の精製は、蒸留及び再結晶による処理を行うことによって高純度のイソプレゴールを得ることができる。

【0049】

【実施例】

以下、本発明を実施例および比較例を用いて具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものでなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

尚、実施例中での生成物の測定は、ガスクロマトグラフィー法（GLC）により行った。条件は以下の通りである。

使用分析機器：G5000ガスクロマトグラフ（株式会社日立製作所製）

カラム：TC-WAX（0.25mm×30m）（ジーエルサイエンス株式会社製）

検出器：FID

【0050】

【実施例1】 1-イソプレゴールの合成

アルゴン気流下、50mlシュレンク管に2,6-ジフェニルフェノール240mg（1mmol）及びトルエン5mlを加えて室温で溶解した。次いで、トリエチルアルミニウム（ Et_3Al ）0.93molトルエン溶液0.35ml（0.33mmol）を加えた後、室温にて30分間攪拌し触媒溶液を得た。得られた触媒溶液を0℃に冷却した後、-15℃に冷却したd-シトロネラル（高砂香料工業株式会社製）5.07g（32.9mmol）を滴下し、その後、0℃で4時間攪拌した。反応終了後、8%苛性ソーダ水2mlを加えた後、内部標準物質としてドデカン5.05gを加えた。有機層をガスクロマトグラフィー

で分析した結果、1-イソプレゴールの収率は95.3%で、1-イソプレゴールとその他の異性体の比率は99.3/0.7であった。

【0051】

【実施例2～12】

実施例2～12として、アルミニウム化合物とフェノール類及び溶媒を表4に示す量を用いて、実施例1と同様な操作で反応を行った。結果を表4に示す。

【0052】

【実施例13】 1-イソプレゴールの合成

アルゴン気流下、100ml反応容器に2,6-ジフェニルフェノール4.79g及びトルエン40mlを加えて室温で溶解した。次いで、トリエチルアルミニウム(Et_3Al) 0.93molトルエン溶液7mlを加えた後、室温にて30分間攪拌し触媒溶液を得た。アルゴン気流下、300ml反応容器にd-シトロネラル(高砂香料工業株式会社製)100g及びトルエン55mlを加え、0℃に冷却した。この中へ、0℃に冷却した触媒溶液を滴下し、その後、0℃で4時間攪拌した。反応終了後、4%苛性ソーダ水50mlを加えた後、分液し、トルエンを留去した後、蒸留することにより、沸点91℃/1600Pa(9mmHg)で無色油状物を87.7g得た。ガスクロマトグラフィーで分析した結果、1-イソプレゴールの純度は94.7%(収率83.1%)で、1-イソプレゴールとその他の異性体の比率は99.7/0.3であった。

【0053】

【実施例14】 d-イソプレゴールの合成

アルゴン気流下、30ml反応容器に2,6-ジフェニルフェノール1.21g及びトルエン15mlを加えて室温で溶解した。次いで、トリエチルアルミニウム(Et_3Al) 0.93molトルエン溶液1.75mlを加えた後、室温にて30分間攪拌し触媒溶液を得た。アルゴン気流下、50ml反応容器にl-シトロネラル(高砂香料工業株式会社製)5gを加え、-15℃に冷却した。この中へ、-15℃に冷却した触媒溶液を滴下し、その後、-15℃で1時間、-10℃で1時間、-5℃で2時間攪拌した。反応終了後、2%苛性ソーダ水20mlを加えた後、分液し、トルエンを留去した後、蒸留することにより、無色

油状物を4.19 g得た。ガスクロマトグラフィーで分析した結果、d-イソプレゴールの純度は98.2% (収率は82.3%) で、d-イソプレゴールとその他の異性体の比率は99.4/0.6であった。

【0054】

【実施例15】 d1-イソプレゴールの合成

実施例15として、実施例1のd-シトロネラルの代わりにd1-シトロネラル5.00 gを用いて、実施例1と同様な条件で操作を行った結果、d1-イソプレゴールの収率は95.1%で、d1-イソプレゴールとその他の異性体の比率は99.4/0.6であった。

【0055】

【実施例16】

(1) アルゴン気流下、50 ml シュレンク管に2,6-ジフェニルフェノール1.03 g及びトルエン13.5 mlを加えて室温で溶解した。次いで、トリエチルアルミニウム (Et_3Al) 0.93 molトルエン溶液1.5 mlを加えた後、室温にて30分間攪拌し淡黄色の触媒溶液を得た。これを高真空下、溶媒を留去することにより淡黄色の粉末として触媒を1.06 g得た。

(2) アルゴン気流下、50 ml シュレンク管にd-シトロネラル1.01 gを加え、-15℃に冷却した。この中へ、(1)で得た触媒粉末249 mgを加え、17時間かけて5℃まで昇温しながら攪拌した。反応終了後、4%苛性ソーダ水2 mlを加えた後、内部標準物質としてドデカン1.14 gを加えた。有機層をガスクロマトグラフィーで分析した結果、1-イソプレゴールの収率は95.0%で、1-イソプレゴールとその他の異性体の比率は99.6/0.4であった。

【0056】

実施例1～16の触媒量、溶媒量、反応温度、反応時間、イソプレゴールの収率、イソプレゴールとその他の異性体の比率を表4に表した。

【0057】

【表4】

実施例	R ₁ Al (mol%)	2,6-diphenylphenol (mol%)	溶媒 (溶媒 (ml)/citronellal(g))	温度 (°C)	時間 (h)	収率 (%)	isopulegol と他の 3 isomers との比
1	Et ₃ Al (1)	3	toluene (1)	0	4	95.3	99.3/0.7
2	Et ₃ Al (5)	15	toluene (7)	50	1	82.5	99.3/0.7
3	Et ₃ Al (5)	15	toluene (7)	25	1	88.7	99.3/0.7
4	Et ₃ Al (5)	16.5	toluene (7)	25	1	88.1	99.3/0.7
5	Et ₃ Al (5)	15	toluene (7)	0	4	96.5	99.4/0.6
6	Me ₃ Al (5)	15	toluene (7)	0	4	88.8	99.5/0.5
7	Et ₃ Al (1)	3	toluene (7)	50	17	47.9	99.2/0.8
8	Et ₃ Al (1)	3	toluene (7)	25	17	62.6	99.4/0.6
9	Et ₃ Al (1)	3	toluene (7)	0	17	95.2	99.4/0.6
10	Et ₃ Al (0.5)	1.5	toluene (1)	0	15	89.7	99.6/0.4
11	Et ₃ Al (0.25)	0.75	toluene (1)	0	17	71.8	99.6/0.4
12	Et ₃ Al (0.25)	0.75	none	0	17	51.9	99.7/0.3
13	Et ₃ Al (1)	3	toluene (1)	0	4	83.1	99.7/0.3
14	Et ₃ Al (1)	3	toluene (3)	-15~-5	4	82.3	99.4/0.6
15	Et ₃ Al (1)	3	toluene (1)	0	4	95.1	99.4/0.6
16	Et ₃ Al (5)	15	none	-15~-5	17	95.0	99.6/0.4

【0058】

【比較例1】

アルゴン気流下、50 ml シュレンク管に臭化亜鉛55 mgを加え、次いでd-シトロネラル15%トルエン溶液28 ml (d-シトロネラル3.82 g含有)を加えた後、110℃で17時間攪拌した。反応終了後、8%苛性ソーダ水2 mlを加えた後、内部標準物質としてドデカン1.23 gを加えた。有機層

をガスクロマトグラフィーで分析した結果、1-イソプレゴールの収率は74.5%で、1-イソプレゴールとその他の異性体の比率は86.4/13.6であった。なお、1-イソプレゴールとその他の異性体以外は、原料のd-シトロネラルが0.7%で、残りは高沸点物であった。

【0059】

【比較例2】

アルゴン気流下、50mlシュレンク管に臭化亜鉛73mgを加え、次いでd-シトロネラル1.03g及びトルエン7mlを加えた後、25℃で1時間攪拌した。反応終了後、8%苛性ソーダ水5mlを加えた後、内部標準物質としてドデカン1.12gを加えた。有機層をガスクロマトグラフィーで分析した結果、1-イソプレゴールの収率は16.7%で、1-イソプレゴールとその他の異性体の比率は92.9/7.1であった。

なお、1-イソプレゴールとその他の異性体以外は、原料のd-シトロネラルが78.2%で、残りは高沸点物であった。

【0060】

【比較例3】

アルゴン気流下、50mlシュレンク管にフェノール91.5mg (1mmol) 及びトルエン7mlを加えて室温で溶解した。次いで、トリエチルアルミニウム (Et_3Al) 0.93molトルエン溶液0.35ml (0.33mmol) を加えた後、室温にて30分間攪拌し触媒溶液を得た。その後、d-シトロネラル1.02g (6.62mmol) を滴下し、その後、25℃で17時間攪拌した。反応終了後、8%苛性ソーダ水2mlを加えた後、内部標準物質としてドデカン1.12gを加えた。有機層をガスクロマトグラフィーで分析した結果、1-イソプレゴールの収率は11.8%で、1-イソプレゴールとその他の異性体の比率は83.9/16.1であった。

なお、1-イソプレゴールとその他の異性体以外は、原料のd-シトロネラルが76.3%で、残りは高沸点物であった。

【0061】

【比較例4】

比較例4として、比較例3のフェノールの代わりに2-フェニルフェノール166mgを用いた以外は比較例3と同様の操作で反応を行った。ガスクロマトグラフィーで分析した結果、1-イソプレゴールの収率は19.3%で、1-イソプレゴールとその他の異性体の比率は90.9/9.1であった。

なお、1-イソプレゴールとその他の異性体以外は、原料のd-シトロネラルが3.0%で、残りは高沸点物であった。

【0062】

【比較例5】

比較例5として、比較例3のフェノールの代わりに2,6-ジメチルフェノール119mgを用い、反応時間を1時間にした以外は比較例3と同様の操作で反応を行った。ガスクロマトグラフィーで分析した結果、1-イソプレゴールの収率は14.1%で、1-イソプレゴールとその他の異性体の比率は85.3/14.7であった。

なお、1-イソプレゴールとその他の異性体以外は、原料のd-シトロネラルが11.6%で、残りは高沸点物であった。

【0063】

【比較例6】

比較例6として、比較例3のフェノールの代わりに2,6-ジ-tert-ブチルフェノール201mgを用いた以外は比較例3と同様の操作で反応を行った。ガスクロマトグラフィーで分析した結果、1-イソプレゴールの収率は0%であった。

なお、1-イソプレゴールとその他の異性体以外は、原料のd-シトロネラルが14.5%で、残りは高沸点物であった。

【0064】

比較例1～6の触媒量、反応温度、反応時間、イソプレゴールの収率、イソプレゴールとその他の異性体の比率を表5に表した。

【0065】

【表5】

比較例	catalyst (mol%)	ligand (mol%)	温度 (°C)	時間 (h)	収率 (%)	isopulegol と他の3 isomersとの比
1	ZnBr ₂ (1)	none	110	17	74.5	86.4/13.6
2	ZnBr ₂ (5)	none	25	1	16.7	92.9/7.1
3	Et ₃ Al(5)	phenol(15)	25	17	11.8	83.9/16.1
4	Et ₃ Al(5)	2-phenylphenol(15)	25	17	19.3	90.9/9.1
5	Et ₃ Al(5)	2,6- dimethylphenol(15)	25	1	14.1	85.3/14.7
6	Et ₃ Al(5)	2,6-di-t- butylphenol(15)	25	1	0	-

【0066】

表4及び表5からも明らかなように、本発明のトリス（2，6-ジアリールフェノキシ）アルミニウム触媒（実施例1～16）を用いて閉環反応を行うと、反応温度において、極低温や高温の必要はなく好適な反応温度（-15～50℃）で、目的とするイソプレゴールを好収率で得ることができた。一方、本発明のトリス（2，6-ジアリールフェノキシ）アルミニウム触媒に代えて、臭化亜鉛（比較例1，2）を用いて反応を行うと、高温（110℃；比較例1）では収率74.5%；比率86.4/13.6であったが、25℃（比較例2）では収率16.7%に止まり、高温を必要とした。また、2，6-位に置換基のないフェノール（比較例3）、片方のみアリール基で置換された2-フェニルフェノール（比較例4）、アルキル基で置換された2，6-ジメチルフェノール（比較例5）、2，6-ジ-tert-ブチルフェノール（比較例6）を用いて反応させると、目的とするイソプレゴールの収率は最高で19.3%であった。

この様に、本発明のトリス（2，6-ジアリールフェノキシ）アルミニウム触媒（実施例1～16）を用いて閉環反応を行うことは、本発明のイソプレゴールの合成方法を完成する上で非常に有用である。

【0067】

【発明の効果】

本発明により、香料等の素材として有用であり、メントールの重要な合成前駆体であるイソプレゴールを、トリス（2，6-ジアリールフェノキシ）アルミニウム触媒を用いて、高収率、高選択的に製造する方法を提供する。

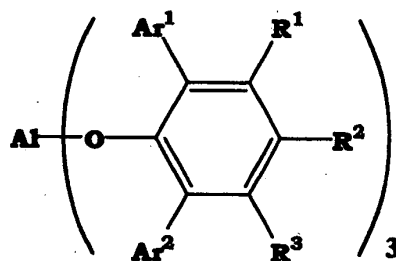
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 純度の高い1-イソプレゴールを、簡単な操作で、安全で且つ高収率で得ることができる製造方法を提供する。

【解決手段】 シトロネラルを、下記の一般式(3)

【化2】



(3)

(式中、Alは、アルミニウム原子を示し；Ar¹及びAr²は、置換基を有していても良いアリール基、ヘテロアリール基を示し；R¹、R²及びR³は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至8のアルキル基、炭素数1乃至8のアルコキシ基、置換基を有していても良いアリール基、炭素数1乃至4のジアルキルアミノ基、ニトロ基を示す。)

で表されるトリス(2,6-ジアリールフェノキシ)アルミニウム触媒の存在下に、選択的に閉環させることを特徴とするイソプレゴールの製造方法。

【選択図】 なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2001-010527
受付番号	50100066017
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成13年 1月19日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成13年 1月18日

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000169466]

1. 変更年月日 1999年 3月 4日

[変更理由] 住所変更

住 所 東京都大田区蒲田五丁目37番1号

氏 名 高砂香料工業株式会社